

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Das Verhalten freier Fettsäuren
im Blutserum bei Kindern
in Ruhe und nach körperlicher Belastung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Elisabeth Möhlmann

Dr. rer. nat.

aus Berlin

Richard Hoffmann, Berlin-Charlottenburg, Windscheidstraße 25

1963

Dekan : Professor Dr. med. Bernhard Schmidt
Referent : Priv.-Doz. Dr. med. Egon Werner
Korreferent : Professor Dr. med. K. J. Ullrich



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 25. 6. 1963

I. Einleitung

Durch den hohen Gehalt von etwa 40 % am Körpergewicht kommt der Muskulatur bei Untersuchungen des Stoffwechsels eine besondere Bedeutung zu. Die bisherige Ansicht vom vorwiegenden Glukoseverbrauch in der Muskulatur wurde nach neueren Untersuchungen durch den Nachweis der Fettsäureoxydation erweitert. Von Lafon wurde schon 1913 festgestellt, daß im arteriellen Blut des *Musculus levator labii* von Pferd und Esel mehr Fettsäuren vorhanden sind als im venösen. Er schloß hieraus auf eine Fettverbrennung im Muskel, während bis dahin allein der Leber die Möglichkeit einer Fettoxydation und der Muskulatur nur die einer reinen Kohlenhydratverbrennung zugeschrieben wurde. Ein Jahr später wurde Evans (1914) bei Untersuchungen des respiratorischen Quotienten (RQ) am Herz-Lungen-Präparat auf die Bedeutung des Fettstoffwechsels im Muskelgewebe aufmerksam. Nicht nur der niedrige RQ, auch der hohe Gehalt an Phosphatiden mit ungesättigten Fettsäuren schienen dafür zu sprechen. Er vermutete jedoch keine direkte Fettoxydation, sondern nahm eine Oxydation über die Umwandlung in Glukose an.

Die ersten Untersuchungen, die die Anwesenheit von freien oder auch unveresterten Fettsäuren (UFS) im Plasma ergaben, stammen von Szent-Györgyi und Tominaga (1924). Durch diese Entdeckung hat sich die Vorstellung von der Tragheit des Fettstoffwechsels allmählich geändert. UFS stellen eine Energieform mit sehr hoher Umsatzrate dar und haben einen doppelt so hohen kalorischen Wert wie Glukose (Dole 1958). Die Nutzbarmachung dieser Energieform hängt vom

Gleichgewicht zwischen Lipogenese und Lipolyse ab, und dieses wiederum wird vom Vorhandensein und Verbrauch der Kohlenhydrate reguliert (Bierman u. Mit. 1957). Der direkte Verbrauch von UFS durch die Muskulatur konnte durch Bestimmung der arterio-venösen Differenz eindeutig nachgewiesen werden (Gordon u. Mit. 1957; Roheim u. Mit. 1958). Bei Muskelarbeit steigt der Verbrauch weiter an (Fritz u. Mit. 1960; Bruce u. Mit. 1961; Issekutz u. Mit. 1960).

In dieser Arbeit wurde der Serum-UFS-Gehalt bei 120 Kindern in Ruhe unter Grundumsatzbedingungen, sofort nach körperlicher Belastung und in der Erholungsphase untersucht. Die Ergebnisse wurden in Beziehung gesetzt zum Lebensalter, Geschlecht und Körpergewicht. Besonders berücksichtigt wurden Kinder mit Übergewicht. Nach Untersuchungen von Helmreich (1929), der den Arbeitsenergieverbrauch bei Kindern bestimmt hat, ist der Nettowirkungsgrad bei Kindern besser als bei Erwachsenen und die Erholungsphase kürzer. Neben der Ermittlung von Normalwerten in Ruhe und bei Arbeit im Kindesalter sollte festgestellt werden, ob sich dieser Unterschied auch im Fettstoffwechsel zeigt.

II. Literatur-Übersicht

Als Energiequellen des Organismus kommen Eiweiß, Kohlenhydrate und Fette in Betracht. Nach Liebig's Ansicht, daß allein Eiweiß eine Rolle spielt und nach der Annahme, daß nur Kohlenhydrate von Bedeutung sind (Chauveau 1896; Hill u. Meyerhof 1923; Bock u. Dill 1928), wird neuerdings den Fetten als Energieträger eine große Bedeutung zugeschrieben. Die Veranlassung hierzu gab vorwiegend die Entdeckung der freien Fettsäuren. Über die Bedeutung der UFS liegen zahlreiche Untersuchungen vor.

Neutralfett erscheint im Blut im Form von Chylomikronen. Diese bestehen aus einer Trägersubstanz von 2,2 % Protein und enthalten neben kleinen Mengen Cholesterin und Phosphatiden 86 % Triglyzeride und nur 0,2 % UFS (Havel u. Mit. 1956). Chylomikronen verschwinden, intravenös injiziert, exponential mit einer Halbwertszeit von 15–24 min. aus dem Serum. Gleichzeitig steigt die UFS-Konzentration progressiv an. Die Halbwertszeit von UFS ist mit 2 min. kurz (Havel u. Mit. 1956; Bierman u. Mit. 1957; Laurell 1957) und spricht für eine hohe Stoffwechsel-Aktivität.

Am Abbau der Chylomikronen ist die Lipoprotein-Lipase beteiligt. Die Spaltung findet nicht im Blut statt. Das RES oder die Kupferschen Sternzellen der Leber werden hierfür diskutiert. Lipoproteine werden durch Heparin beeinflusst (Weld 1954), das nicht direkt spaltend auf die Chylomikronen wirkt, sondern die Lipoprotein-Lipase freisetzt (Korn 1955 a; Korn 1955 b; Engelberg 1956; Engelberg 1957) oder als Enzymkomponente aktiviert (Engelberg

1958 a). Lipoprotein-Lipase spaltet die Chylomikronen und vermehrt die UFS-Menge im Serum (Dole 1956; Spitzer u. Mit. 1956; Grossmann u. Mit. 1955). Antagonistisch zur UFS-Erhöhung durch Heparin wirkt Protamin, das den Serum-UFS-Gehalt senkt (Spitzer 1953; Spitzer u. Mit. 1956). Im Hungerzustand scheint Protamin diesen Effekt nicht mehr ausüben zu können (Braddon u. Mit. 1957). Physiologisch ist im Körper an Stelle von Protamin ein Histon vorhanden (Spitzer 1958). Die UFS-Freisetzung scheint danach unter dem Einfluß eines intrazellulären Lipase-Histon-Gleichgewichtes zu stehen. Heparin-Freisetzung im Körper kann durch Injektion von Fett-Emulsion stimuliert werden (Engelberg 1958 b). Auch Adrenalin vermehrt den Heparin-Gehalt im Blut (Engelberg 1959), jedoch scheint die UFS-Erhöhung nach Adrenalinzufuhr nur sekundär mit einer Heparin-Vermehrung zusammenzuhängen.

Die Bedeutung von Mastzellen im Stoffwechsel der UFS wurde von Day (1960) und von Jennings u. Mit. (1960) diskutiert. Der Abbau der Chylomikron-Triglyzeride braucht nicht über die UFS zu gehen. Sie können auch oxydiert werden, ohne vorher als UFS im Plasma zu erscheinen und unterscheiden sich demnach im Abbau nicht prinzipiell von dem der UFS (Fredrickson u. Mit. 1958 a; Braddon 1958). Der Ort des Abbaus ist ebenfalls für beide Fettarten der gleiche. Chylomikronen scheinen ein Plasmavehikel für das Fett darzustellen, das sofort verbrannt wird. Nach intravenöser Injektion von Chylomikron-Triglyzeriden sind diese nicht in anderen Plasmalipiden wiederzufinden.

UFS bestehen aus langkettigen Fettsäuren, von denen Palmitin-, Stearin-, Oel- und Linolsäure 85 % ausmachen (Dole 1958; Chlouverakis u. Mit. 1960). Für UFS spezifische Fettsäuren sind bis jetzt nicht gefunden worden. Sie kommen im Gesamtfett des Körpers in gleicher Weise vor. Die Fettsäuren der UFS haben jedoch nicht alle die gleiche Bedeutung. Sie reagieren z. B. unterschiedlich bei Eingriffen in den Kohlenhydrat-Stoffwechsel (Schrade u. Mit. 1961).

UFS sind im Serum an Albumin gebunden. Die Bindungskonstante wächst mit der Länge der Fettsäure-Kette (Fredrickson u. Mit. 1958 b). In vitro ergab sich, daß das Fettgewebe nur dann UFS freigibt, wenn das umgebende Medium Albumin enthält (Reshef u. Mit. 1958). Das optimale Verhältnis zwischen UFS und Albumin wurde mit 7:1 bestimmt (Fritz u. Mit. 1958). Andere Serum-Proteine sind weniger wirksam. Bei Nephrosen mit herabgesetztem Albumingehalt im Serum zeigte sich aber, daß UFS auch an Globuline gebunden werden können (Shafir 1958). Erythrozyten binden weniger als 1 % UFS (Nutrition Review 1959), Bindungsmöglichkeiten sind aber vorhanden. Die in chemisch-physikalischen Sinne freien UFS sind für den schnellen Austritt aus der Zirkulation verantwortlich. Die Rolle des Albumins

und anderer Bindungsmöglichkeiten liegt nicht in der Transportfunktion zu den Zellen, sondern in der Menge diffundierender UFS.

Durch arterio-venöse (a.-v.) Differenzen von UFS wurde festgestellt, daß der Haupt-Bildungsort für UFS das Fettgewebe ist. Sie werden aus den Fettdepots freigesetzt und in der Skelettmuskulatur, im Myokard und den Eingeweiden verbrannt (Gordon u. Mit. 1960; Fredrickson u. Mit. 1958 c; Gordon u. Mit. 1957). So sind z. B. die a.-v. Differenzen bei Messung in Arteria femoralis und Vena saphena negativ, weil das Blut große Fettdepots durchströmt und mit UFS angereichert wird. Die Differenzen zwischen Vena porta und Vena hepatica und zwischen Vena porta und Arteria femoralis zeigen, daß die Leber einen großen Teil UFS aufnimmt. Ihre Aufnahme durch die Leber hängt von der Konzentration im Plasma ab. Sind viel UFS im Plasma vorhanden, wird viel aufgenommen, zirkuliert eine geringere Menge, wird weniger aufgenommen (Elroy u. Mit. 1960; Roheim u. Mit. 1958). Die Leber übt damit eine homöostatische Funktion auf den Serum-UFS-Gehalt aus (Fine u. Mit. 1960). — Eine geringe UFS-Menge wird auch im Fettgewebe abgelagert, z. T. auch ohne vorherige Umwandlung in Triglyzerid (Laurell 1959). — Die Aufgabe der Leber beschränkt sich aber nicht nur auf die UFS-Aufnahme. Sie ist allgemein am UFS-Austausch beteiligt und bildet mit der Muskulatur den Hauptteil des sogenannten Gewebe-Pools. Ob dem Fettgewebe eine Bedeutung am Gewebe-Pool zukommt ist umstritten (Bragdon u. Mit. 1958).

Der Serum-UFS-Gehalt ist durch Nahrungszufuhr oder -karenz beeinflussbar. Im Hungerzustand steigt die UFS-Konzentration im Serum an (Dole 1956; Gordon u. Mit. 1956; Schrader u. Mit. 1959). Von den Depots werden vermehrt UFS freigesetzt, um den Energiebedarf unter diesen Bedingungen zu gewährleisten. — Kinder reagieren auf Hunger mit stärkerer UFS-Freisetzung als Erwachsene (Corvillat u. Mit. 1961). Der Stoffwechsel muß bei ihnen noch stärker mobilisiert werden, um dem Bedarf zu genügen. — Die Halbwertszeit der UFS ist gegenüber 2,7 min. im Normalzustand bei Hunger auf 3,8 min. verlängert. UFS bleiben während des Hungerzustandes also länger im Blut. Um den Energieumsatz trotzdem ausreichend zu gestalten, ist die UFS Menge um mehr als das Dreifache erhöht (Laurell 1957; McCalla u. Mit. 1957). Die UFS-Erhöhung bei Hunger ist also durch eine vermehrte Bildung und einen verlangsamten Umsatz verursacht, der nach in vitro-Versuchen auf einer gehemmten Veresterung zu Triglyzerid beruhen soll (Shapiro u. Mit. 1957).

Glukose-Zufuhr hebt die durch Hungern bewirkte UFS-Erhöhung auf und kehrt sie in ihr Gegenteil um (Dole 1956; Gordon u. Mit. 1956; Spitzer u. Mit. 1956). Glukose wirkt hemmend auf die Freisetzung von UFS aus dem Ge-

webe (Reichl u. Mit. 1960). Es besteht hierbei die Möglichkeit einer Autoregulation (Wertheimer u. Mit. 1952) zur Verhinderung einer Ansammlung zu großer Mengen von Fettoxydations-Produkten, wenn bereits durch den Zuckerabbau eine bestimmte Menge Ketokörper im Blut vorhanden ist. Man spricht auch von einem sogenannten Spareffekt für UFS nach Kohlenhydrat-Zufuhr (Lossow u. Mit. 1955). Dieser Spareffekt hält je nach Menge der zugeführten Glukose verschieden lange an. Ihm folgt ein spezifischer Anstieg der Fettoxydation. Den gleichen Effekt wie Glukose haben auch Brenztraubensäure und Azetessigsäure, geringer ist er bei Galactose, Fruktose (Stuhlfauth u. Mit. 1959) und Azetat.

Fettreiche Nahrung erhöht den UFS-Gehalt im Serum (Grossmann u. Mit. 1955; Gordon u. Mit. 1956; Schrader u. Mit. 1961.) Die Gesamt-Blut-Lipid-Konzentration hat etwa 2—3 Stunden nach Fettaufnahme ein Maximum (Morris 1954), während der UFS-Höchstwert erst nach 6—8 Stunden erreicht wird (Gordon u. Mit. 1956). Zu beachten ist, daß die UFS-Menge nicht parallel mit dem Gesamtfett ansteigt. Der prozentuale Anteil von UFS am Gesamtfett fällt nach fettreicher Nahrung ab (Grossman u. Mit. 1954). Bei Hunden wurde sogar festgestellt, daß die UFS zwei Stunden nach Fettaufnahme zunächst absinken, bevor dann der Anstieg erfolgt. Die veresterten Fettsäuren steigen bei diesem Versuch dagegen stetig an (Spitzer u. Mit. 1956). In anderen Arbeiten wurde auch bei Menschen ein UFS-Abfall nach Fettmahlzeit beschrieben (Dole 1956). Bei Vergleich mit dem Absinken nach Zucker- und Aminosäure-Zufuhr (Hashim u. Mit. 1959; Gordon u. Mit. 1957) wurde dieses Ergebnis in der Art geklärt, daß jegliche Energiezufuhr eine UFS-Senkung bewirkt (Munkner 1959). Es ist jedoch bekannt, daß einseitige Fetternährung das Ausmaß der Fett-Verbrennung bei schwerer Arbeit erhöht. Die Zucker-Verbrennung spielt in diesem Fall dann kaum noch eine Rolle (Christensen u. Mit. 1939 a). Aus diesen Versuchen, so widersprechend die Ergebnisse auch sind, ist ersichtlich, daß eine Hyperlipidaemie nicht unbedingt mit einer Erhöhung des UFS-Gehalts verbunden sein muß. Andere Faktoren, die die Spaltung der Triglyzeride beeinflussen, spielen dabei eine große Rolle.

Das Verhalten der UFS bei Fettsucht scheint ebenso widerspruchsvoll, wie die Ergebnisse nach fettreicher Nahrung. Bei Fettsucht wird zu viel Fett gespeichert und zu wenig mobilisiert (Schenk 1960). Hiernach scheint es einleuchtend, daß bei adipösen weniger UFS vorhanden sind als bei normalgewichtigen Personen (Schrader u. Mit. 1959). Beim Fasten steigen bei Übergewichtigen UFS später und langsamer an (Corvilain u. Mit. 1961), während der Blutzucker stärker erhöht ist als bei normalen. Dies bedeutet eine Stützung der alten Vorstellung von der Trägheit des Fett-

stoffwechsels bei Adipositas. Der Energiebedarf wird hauptsächlich durch Kohlenhydrat-Oxydation gedeckt. Gegenteilige Ergebnisse, die zeigen, daß Adipöse höhere UFS-Konzentrationen im Serum haben als Normalgewichtige, wurden jedoch auch mitgeteilt (Dole 1956; Bierman u. Mit. 1957), und schließlich wurde aus bestimmten Versuchen gefolgert, daß überhaupt kein Unterschied zwischen fettsüchtigen und normalen Personen besteht (Orth u. Mit. 1960).

Nicht nur die Zufuhr oder Karez verschiedener Nahrungsstoffe ändern den Serum-UFS-Gehalt. Einen ebenso großen und praktisch wichtigeren Einfluß haben die Hormone und das vegetative Nervensystem. So erhöht Adrenalin den UFS-Gehalt im Serum (Dole 1956; Gordon u. Mit. 1956; Schotz u. Mit. 1959; Havel u. Mit. 1959). Diese Erhöhung erfolgt durch eine Stimulierung der Hydrolyse von Neutralfetten (White u. Mit. 1958; Gordon u. Mit. 1958). Noradrenalin hat eine stärkere Wirkung auf die UFS-Bildung als Adrenalin. Letzteres ruft bekanntlich gleichzeitig eine Blutzucker-Erhöhung hervor, und diese scheint als hemmender Faktor bei der UFS-Erhöhung durch Adrenalin die ausschlaggebende Rolle zu spielen (Schotz u. Mit. 1959 a). In Versuchen, bei denen die genaue zeitliche Abhängigkeit zwischen UFS- und Blutzucker-Anstieg nach Adrenalin-Gabe registriert wurde, konnte gezeigt werden, daß die UFS sofort nach Adrenalin-Zufuhr ansteigen, bevor der erst später ansteigende Blutzucker eine weitere Erhöhung verhindert und schließlich ein Absinken der Serum-UFS bewirkt. Die Glukose-Mobilisierung ist also nicht die erste Reaktion auf eine Adrenalin-Freisetzung in Notfallsituationen. Die UFS stehen schneller zur Verfügung als die Kohlenhydrat-Reserven (Shafir u. Mit. 1960). Hieraus kann man auf einen direkten Einfluß von Adrenalin und Noradrenalin auf das Fettgewebe schließen, zumal das sympathische Nervensystem auch das Fettgewebe beeinflußt. Ganglienblocker heben die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die UFS-Bildung auf (Havel u. Mit. 1959; Goodman u. Mit. 1959; Schotz u. Mit. 1960). Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für den UFS-Anstieg wurde auch durch psychische Stimulation bewiesen (Bogdenoff u. Mit. 1959; Cardon u. Mit. 1959). Auch dieser Effekt kann durch Ganglienblocker verhindert werden (Bogdenoff u. Mit. 1960). Ergebnisse nach Hypophysektomie und Adrenalektomie zeigen, daß die UFS-Mobilisierung von Cortison abhängig ist (Shafir u. Mit. 1960 a; Shafir u. Mit. 1960 b). Auch Guanylsäure, die bei Stress-Reaktionen aus Nukleotiden freigesetzt wird, soll den Serum-UFS-Gehalt beeinflussen (Kabali u. Mit. 1960).

Die Hypophyse hat durch ACTH Einfluß auf den UFS-Gehalt im Serum (Schotz u. Mit. 1959 b). Die Bedeutung des Wachstums-Hormons wurde vielfach diskutiert (Raben u. Mit. 1958; Perry u. Mit. 1960; Barreto u. Mit. 1960; Zahnd u. Mit. 1960). Durch Zufuhr dieses Hormons konnte

die UFS-Konzentration um 100 % gesteigert werden (Raben u. Mit. 1958). Nach neueren Untersuchungen, bei denen die einzelnen Hypophysen-Vorderlappen-Hormone isoliert auf ihre UFS-Wirkung geprüft wurden, zeigte sich, daß nur ACTH und eine sogenannte Fraktion-H des Hypophysen-Vorderlappens von Bedeutung sind. Alle anderen Hormone, auch das Wachstums-Hormon, haben keinen Einfluß auf die UFS-Erhöhung (De Girolamo u. Mit. 1961). Die positiven Ergebnisse mit Wachstums-Hormonen sollen auf Verunreinigungen mit Fraktion-H zurückzuführen sein. Diese Ergebnisse sind bei Tierversuchen an Kaninchen gewonnen. Es ist aber anzunehmen, daß sie auch für den Menschen zutreffen. Eine gesteigerte Glukose-Verwertung durch Insulin vermindert die Freisetzung von UFS aus den Fettdepots (Dole 1956). Insulin wirkt also wie Glukose, obwohl es den Blutzucker entgegengesetzt beeinflusst. Gemeinsam ist ihnen aber, daß sie den Abbau von Triglyzeriden und die Oxydation von Fettsäuren verhindern. Die Fettmenge im Fettgewebe steigt nach Insulin durch vermehrte Lipogenese und verminderte Abgabe von Fettsäuren an. Insulin scheint hierbei einen direkten Einfluß auf das Fettgewebe zu haben und nicht über andere physiologische Systeme zu wirken (Gordon 1958). Ähnlich wie der Glukose-Gehalt nach intraarterieller Insulin-Injektion in ein Bein in diesem stärker absinkt als in dem anderem, kommt es bei gleicher Versuchsanordnung nur in der betreffenden Extremität zu einer Verminderung des UFS-Gehalts (Estes u. Mit. 1959). Für den bei Hunden auftretenden UFS-Anstieg wird ein Insulin-Mangel verantwortlich gemacht (Barreto u. Mit. 1960). Bei Diabetes mellitus ist besonders im Stadium der Dekompensation der Serum-UFS-Gehalt erhöht. Die höchsten UFS-Werte werden bei Ketose und im Koma diabeticum beobachtet. Sie werden durch Insulin aber schnell erniedrigt (Dole 1958; Bierman u. Mit. 1957; Werk u. Mit. 1961; Schrader u. Mit. 1961). Die Auswirkung der diabetischen Stoffwechselstörung in der Peripherie konnte durch a.-v. Differenzen der UFS dargestellt werden. Die a.-v. Differenz beträgt beim Diabetiker nur 0,03 mEq/l gegenüber 0,380 mEq/l UFS beim Gesunden. Dies spricht für eine Störung der Fettoxydation in der Muskulatur. Außerdem werden die vermehrt vorhandenen UFS auf einen Defekt in der Fettspeicherung zurückgeführt (Butterfield u. Mit. 1959).

Hyperthyreoidismus zeigt mit allgemein gesteigertem Stoffwechsel auch einen stark erhöhten Serum-UFS-Gehalt (Rich u. Mit. 1959). Die Reaktionen auf ein Kohlenhydrat-Angebot verlaufen beschleunigt und in verstärktem Maße (Marks u. Mit. 1960).

Das Verhalten der UFS bei Feten und bei Neugeborenen differiert von dem im späteren Lebensalter. Bei Feten, denen fast ausschließlich Kohlenhydrate als Energiequelle dienen, ist der Serum-UFS-Gehalt niedrig (Van Duynne u. Mit.

1959). Die Mutter hat zur Zeit der Geburt einen sehr hohen UFS-Gehalt im Serum (Burt 1960). UFS scheinen aber überhaupt nicht oder nur in sehr geringer Menge die Plazentarschranke passieren zu können. Kurz nach der Geburt steigt mit der Mobilisierung der Fettdepots die UFS-Konzentration bei Neugeborenen erheblich an. Gleichzeitig entwickelt sich eine Hypoglykaemie. An gesunden und an lebensunfähigen Schafsfeten wurde ein unterschiedliches Verhalten der UFS festgestellt. Während nach der Geburt bei ersteren die UFS im Serum schnell ansteigen, bleibt bei den nicht lebensfähigen dieser Effekt aus. Der Einfluß des sympathischen Nervensystems wird hierfür verantwortlich gemacht (Van Duyn e u. Mit. 1960).

Bei Arteriosklerose sind die Triglyzeride erhöht und UFS geringgradig vermindert oder im Bereich der Norm (Schrade u. Mit. 1960; Schrade u. Mit. 1961).

Beim Herzinfarkt ist es entsprechend (Pikorski u. Mit. 1959).

Der UFS-Gehalt nephrotischer Seren unterscheidet sich nicht von dem normaler. Bedeutsam ist nur, daß hier die UFS an Globuline gebunden werden können, da Albumine nicht in genügender Menge zur Verfügung stehen (Shafir 1958). Bei Lebererkrankungen, wie Cirrhose und Hepatitis, sind UFS vermehrt vorhanden. Als Ursache hierfür kann eine verminderte UFS-Aufnahme durch die veränderte Leber angenommen werden (Wajchenberg u. Mit. 1960). Sie kann die homoiostatische Funktion in bezug auf den Serum-UFS-Gehalt nicht mehr ausüben.

Bei Patienten mit Carcinom ist die UFS-Konzentration im Serum in Abhängigkeit von der Aktivität des Prozesses verändert. Ein aktiver Prozeß ruft eine Vermehrung der UFS hervor, während ein ruhendes Carcinom keine Veränderung bewirkt. Die Ursachen für dieses Verhalten sind noch ungeklärt. Man vermutet eine verminderte Glukose- und Insulintoleranz oder einen fettmobilisierenden Faktor im aktiven Carcinom-Gewebe (Mueller u. Mit. 1961).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das Fettgewebe eine äußerst aktive Rolle im Stoffwechselgeschehen spielt. Durch Bereitstellung der UFS steht es für akuten Bedarf schneller zur Verfügung als der Blutzucker. Eine direkte Innervation durch das sympathische Nervensystem und seine Beeinflussung durch Hormone machen dies verständlich. Die Möglichkeit einer direkten Oxydation von UFS im Muskel erhöhen seine Bedeutung als Energielieferant und läßt den Zucker aus seiner Vorrangstellung etwas zurücktreten.

III. Eigene Untersuchungen

A. Methoden

Bei 120 Kindern im Alter von 5 bis 16 Jahren wurde der UFS-Gehalt im Serum untersucht. Es handelte sich um stoffwechselgesunde Kinder, die als Rekonvaleszenten in der Klinik

lagen oder in poliklinischer Behandlung standen. Auch bei den übergewichtigen Kindern waren Stoffwechselstörungen nicht faßbar. Die Zahl der Knaben übertraf die der Mädchen. Die Altersklassen zwischen 8 und 12 Jahren waren am häufigsten vertreten. In der Altersstufe von 5 und 6 Jahren sind nur je drei Kinder, von 15 und 16 Jahren nur je ein Kind untersucht worden. Daß das Gewicht mit zunehmendem Alter ansteigt, bedarf keiner Erwähnung, aber auch das Übergewicht nimmt zu. Die Normalgewichte wurden nach der Körperlänge des Kindes berechnet. Die Normalwerte entnahmen wir der Längen- und Gewichts-Tabelle für Kinder von Dr. J. Heimendinger (Basel).

Die Untersuchungen erfolgten morgens nüchtern nach 14 Stunden Nahrungskarenz. Als körperliche Belastung mußten die Kinder am Wirbelstrom-Handkurbel-Ergometer (Fa. Albert Dargatz, Typ 171) mit einer genauen Einstellung von 1 Watt/kg eine bestimmte Zeit arbeiten. Bei diesem Arbeitsmaß wurde im allgemeinen die beabsichtigte Arbeitszeit ohne zu starke Ermüdung durchgehalten. Bei den jüngeren Kindern war allerdings dauernder Zuspruch nötig. Eine stärkere Belastung von 2 Watt/kg konnte nur etwa 5 min. durchgehalten werden. Die Kinder ermüdeten vorzeitig und konnten das vorgeschriebene Arbeitsmaß nur sehr ungenau erfüllen.

Die Blutentnahmen erfolgten vor und kurz nach der Arbeit aus der Cubitalvene. Dann mußten die Kinder 30 min. lang ruhig liegen und wurden danach ein drittes Mal punktiert. Das Blut wurde gleich nach dem Versuch nach der von Dole (1956) und Stuhlfauth (1959) angegebenen Methode auf seinen UFS-Gehalt untersucht. Es wurden jeweils Doppelbestimmungen durchgeführt, die gut übereinstimmten. Mehrmalige UFS-Bestimmungen beim selben Kind an verschiedenen Tagen ergaben unter gleichen Bedingungen immer gleiche UFS-Werte. Jedes Kind hat also seine spezifische Serum-UFS-Konzentration, die normalerweise nicht variiert.

B. Ergebnisse

1. Ruhe-Nüchtern-Zustand

a) Abhängigkeit des Serum-UFS-Gehalts vom Alter

In den Altergruppen von 6—15 Jahren konnte kein Unterschied im UFS-Gehalt festgestellt werden.

Die Streuung der Einzelwerte ist erheblich. Die Standardabweichungen der Mittelwerte können aus Tab. 1 ersehen werden.

Der Regressionskoeffizient beträgt nur 0,005 mEq/l pro Jahr. Dieser Anstieg ist praktisch ohne Bedeutung. Interessant ist jedoch, daß Säuglinge im Alter von 0 bis 3 Monaten einen gegenüber den Sechsjährigen stark erhöhten UFS-Gehalt im Serum haben. Er fällt bereits nach dem 3. Monat deutlich ab

Tabelle 1

Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) in Abhängigkeit vom Alter (Jahre). Angegeben sind Mittelwerte von UFS. s = Standardabweichungen der Mittelwerte. n = Anzahl untersuchter Kinder.

	0.25	0.66	6	7	8	9
UFS	1,003	0,917	0,887	0,750	0,862	0,815
s	0,084	0,051	0,138	0,123	0,221	0,089
n	24	9	6	7	14	14

	10	11	12	13	14
UFS	0,778	0,873	0,844	0,917	0,813
s	0,234	0,152	0,192	0,100	0,195
n	16	20	10	8	8

und liegt dann nur noch wenig über dem der Sechsjährigen. Die Differenz der Mittelwerte der UFS-Konzentration von jungen Säuglingen und sechsjährigen Kindern ist gesichert ($p = 0,005$). Eine Abhängigkeit der UFS-Menge vom Geschlecht konnte nicht festgestellt werden. Knaben und Mädchen verhalten sich gleich.

b) Abhängigkeit des Serum-UFS-Gehalts vom Körpergewicht

Wir untersuchten Kinder mit Körpergewichten von 20 bis 70 kg. Die Gruppe von 20 bis 40 kg ist am größten. Von den 60 und 70 kg schweren konnten nur je 4 untersucht werden (Tab. 2). Trotzdem scheint aber der Anstieg der UFS mit steigendem Körpergewicht gesichert (Abb. 1). Der Regressionskoeffizient beträgt 0,018 mEq/l pro 5 kg Körpergewicht.

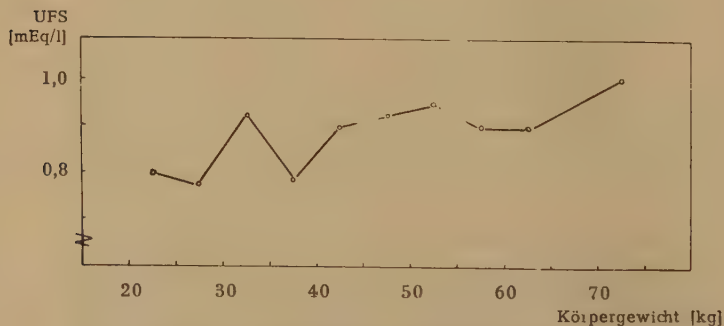


Abb. 1: Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) in Abhängigkeit vom Körpergewicht (kg).

Tabelle 2

Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) in Abhängigkeit vom Körpergewicht (kg). Angegeben sind Mittelwerte von UFS, A. vor der Arbeit, B. nach der Arbeit. s = Standardabweichung der Mittelwerte. n = Anzahl untersuchter Kinder.

A.	20	25	30	35	40	45
UFS	0,800	0,774	0,924	0,782	0,900	0,922
s	0,109	0,109	0,228	0,095	0,145	0,262
n	16	19	8	10	14	10
	50	55	60	70		
UFS	0,950	0,900	0,900	1,003		
s	0,164	0,262	0,217	0,158		
n	5	6	4	4		
B.	20	25	30	35	40	45
UFS	1,091	1,018	1,203	1,056	1,172	1,395
s	0,361	0,192	0,327	0,155	0,256	0,420
n	10	17	8	10	14	6
	50	55	60	70		
UFS	1,246	1,442	1,356	1,146		
s	0,378	0,368	0,342	0,114		
n	4	6	4	3		

c) Abhängigkeit des Serum-UFS-Gehalts vom Übergewicht

Das Übergewicht wurde in Prozent der Norm ausgedrückt. Die Anzahl Normalgewichtiger überwiegt, jedoch sind die Kinder mit $\pm 10\%$ Übergewicht auch in großer Zahl vertreten (Tab. 3). Mit 60% Übergewicht konnten immerhin noch 5 Kinder erfaßt werden. Aus der Abb. 2 ist zu ersehen, daß der UFS-Gehalt im Serum mit steigendem Übergewicht ansteigt. Dieser Effekt ist eindrucksvoller als der Anstieg mit steigendem Körpergewicht, weil unter den Kindern mit hohem Körpergewicht auch normalgewichtige sind, deren Serum-UFS-Konzentration niedriger ist. Der Regressionskoeffizient ist $0,026 \text{ mEq/l pro } 10\% \text{ Übergewicht}$.

Bei einem Kind mit einem Übergewicht von 54% konnte nach Gewichtsabnahme auf ein Übergewicht von nur 35% ein erheblicher Abfall der UFS-Konzentration im Serum von $1,200 \text{ mEq/l}$ auf $0,950 \text{ mEq/l}$ festgestellt werden.

Tabelle 3

Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) in Abhängigkeit vom Übergewicht (%). Angegeben sind Mittelwerte von UFS. A. vor der Arbeit, B. nach der Arbeit. s = Standardabweichung der Mittelwerte. n = Anzahl untersuchter Kinder.

A.	-20	-10	0	+10	+20	+30	+40	+50	+60
UFS	0,699	0,825	0,805	0,845	0,826	0,855	1,092	0,857	0,928
s	0,071	0,118	0,151	0,100	0,167	0,187	0,280	0,205	0,928
n	6	21	36	18	9	12	6	6	5

B.	-20	-10	0	+10	+20	+30	+40	+50	+60
UFS	0,872	1,089	1,089	1,176	1,088	1,235	1,535	1,179	1,640
s	0,075	0,207	0,256	0,145	0,301	0,195	0,421	0,145	0,472
n	4	15	24	11	9	9	5	4	3

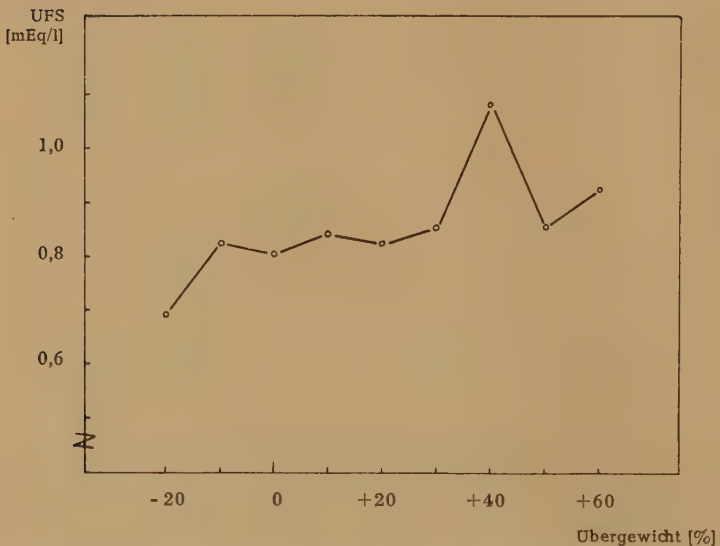


Abb. 2: Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) in Abhängigkeit vom Übergewicht (%).

d) Abhängigkeit des Serum-UFS-Gehalts von der Körperoberfläche

Die Körperoberfläche wurde nach dem Nomogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche aus Größe und Gewicht von Dubois und Dubois bestimmt. Die Anzahl der Kinder verteilt sich verhältnismäßig gleichmäßig auf Körperoberflächen von 0,7 bis 1,4 m², wobei Kinder mit oberen und unteren Grenzwerten weniger häufig vertreten sind (Tab. 4)

Der Anstieg des UFS-Gehaltes mit steigender Körperoberfläche ist gering. Der Regressionskoeffizient von 0,010 mEq/l pro 0,1 m² Oberflächenzunahme zeigt jedoch, daß ein solcher vorhanden ist.

Tabelle 4

Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (m²). Angegeben sind Mittelwerte der UFS. s = Standardabweichung der Mittelwerte. n = Anzahl untersuchter Kinder.

	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2
UFS	0,878	0,820	0,762	0,852	0,743	0,845	1,005
s	0,055	0,137	0,109	0,219	0,127	0,161	0,243
n	2	9	19	14	7	12	11
	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	
UFS	0,901	0,805	0,843	0,906	0,946	0,946	
s	0,122	0,230	0,256	0,118	—	0,279	
n	5	10	4	4	1	3	

2. Untersuchung nach Arbeit

a) Einfluß von 30 min. Arbeit auf den Serum-UFS-Gehalt

30 min. Arbeit am Handkurbel-Ergometer mit einer Belastung von 1 Watt/kg verursacht eine eindeutige Zunahme der UFS. Diese Erhöhung trat bei jedem der untersuchten 75 Kinder auf. Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Gehalt an UFS vor und nach der Arbeit ist + 0,880, der Regressionskoeffizient $1,34 \cdot 10^{-3}$ mEq/l. Nach der Arbeit sinkt die Menge der UFS wieder ab, erreicht 30 min. nach Arbeitsende aber noch nicht wieder den Ausgangswert. Der Verlauf der UFS-Veränderungen ist aus Abb. 3 zu ersehen. Da die Höhe des UFS-Anstiegs nach Arbeit in den einzelnen Versuchen variiert, wurde seine Beziehung zu Alter, Gewicht, Übergewicht und Körperoberfläche untersucht.

a) Höhe des UFS-Anstiegs in Abhängigkeit vom Lebensalter
Der Nüchternblutspiegel ist unabhängig vom Alter. Das Gleiche gilt auch für die UFS-Freisetzung nach Arbeit. Der Regressionskoeffizient ist zwar etwas höher (0,008 mEq/l pro Jahr im Vergleich zu 0,005 mEq/l vor der Arbeit), aber trotzdem nicht signifikant. Die Streuung der Einzelwerte ist unabhängig vom Alter groß.

β) Höhe des UFS-Anstiegs in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Der UFS-Anstieg nimmt mit steigendem Körpergewicht zu. In Abb. 4 ist der prozentuale Anstieg von UFS nach Arbeit aufgezeichnet. Der Kurvenverlauf ist bis zu einem Körpergewicht von 45 kg nahezu waagrecht, dann aber erfolgt bei

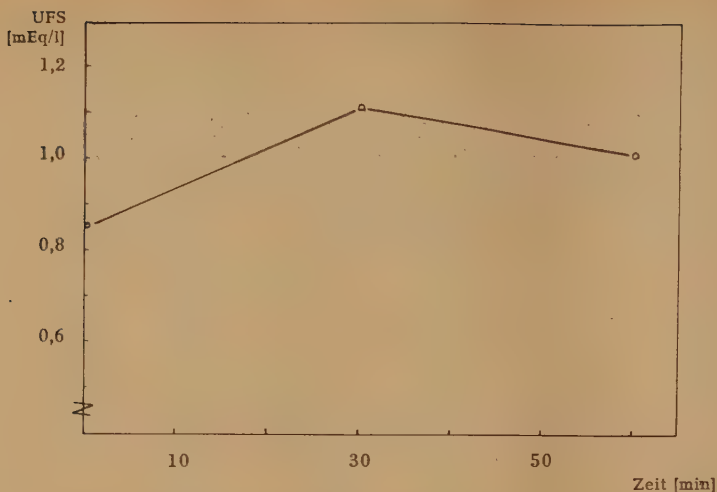


Abb. 3: Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) vor Arbeit, 1 min. und 30 min. nach Arbeit, Arbeitsdauer 30 min. — Mittelwerte aus 75 Einzelbestimmungen.

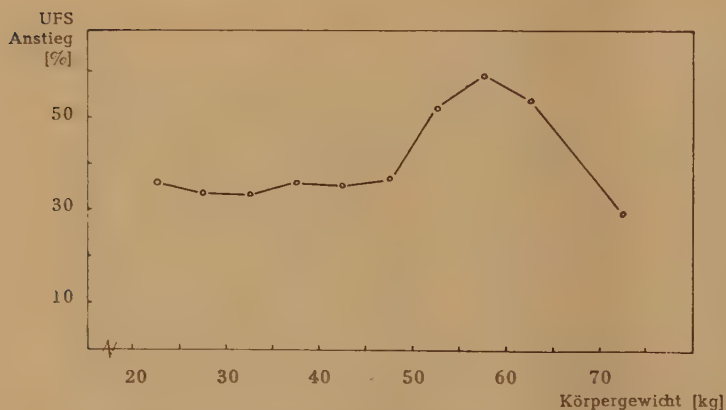


Abb. 4: Serum-UFS-Anstieg (%) nach 30 min. Arbeit in Abhängigkeit vom Körpergewicht (kg).

höheren Gewichten ein starker Anstieg. Der Abfall bei 75 kg ist durch die kleine Zahl untersuchter Kinder mit diesem Gewicht nicht gesichert. Abb. 5 zeigt das Verhältnis des UFS-Anstiegs nach Arbeit zu seinem Ruhewert. Die Streuung ist wieder erheblich, aber eine Abhängigkeit vom Körpergewicht ist eindeutig nachweisbar. Der Regressionskoeffizient von 0,018 mEq/l vor der Arbeit steigt noch auf 0,029 mEq/l nach der Arbeit an.

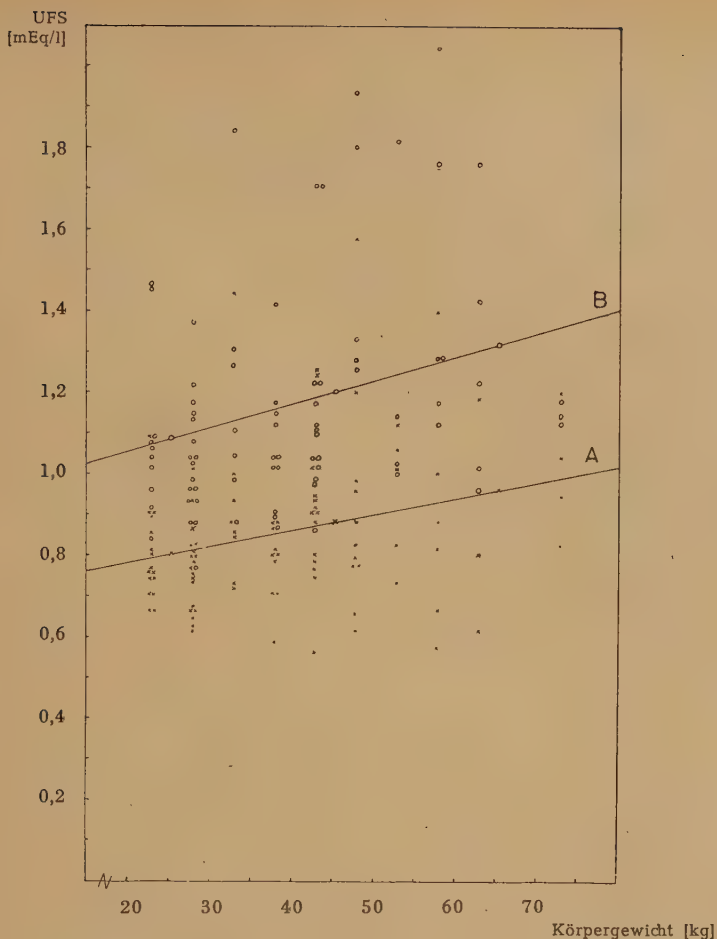


Abb. 5: Einfluß von 30 min. Arbeit auf den Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) in Abhängigkeit vom Körpergewicht (kg). — x = Einzelwerte und A = Regressionsgerade vor Arbeit; o = Einzelwerte und B = Regressionsgerade nach Arbeit.

γ) Höhe des UFS-Anstiegs in Abhängigkeit vom Übergewicht
Der Anstieg nach Arbeit in Abhängigkeit vom Übergewicht (Abb. 6) ist eindeutig. Die um 60 % übergewichtigen Kinder haben nach Arbeit fast doppelt soviel UFS im Serum wie die um 20 % untergewichtigen, während diese Relation vor der Arbeit 3 : 2 ist. Abb. 7 zeigt ebenfalls eindeutig den vermehrten Anstieg bei Übergewicht. Der Regressionskoeffizient steigt von 0,026 mEq/l vor der Arbeit auf 0,071 mEq/l nach der Arbeit.

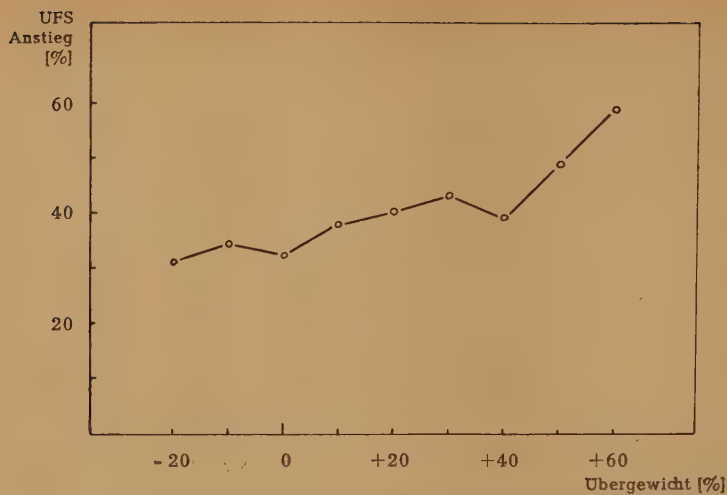


Abb. 6: Serum-UFS-Anstieg (%) nach 30 min. Arbeit in Abhängigkeit vom Übergewicht (%).

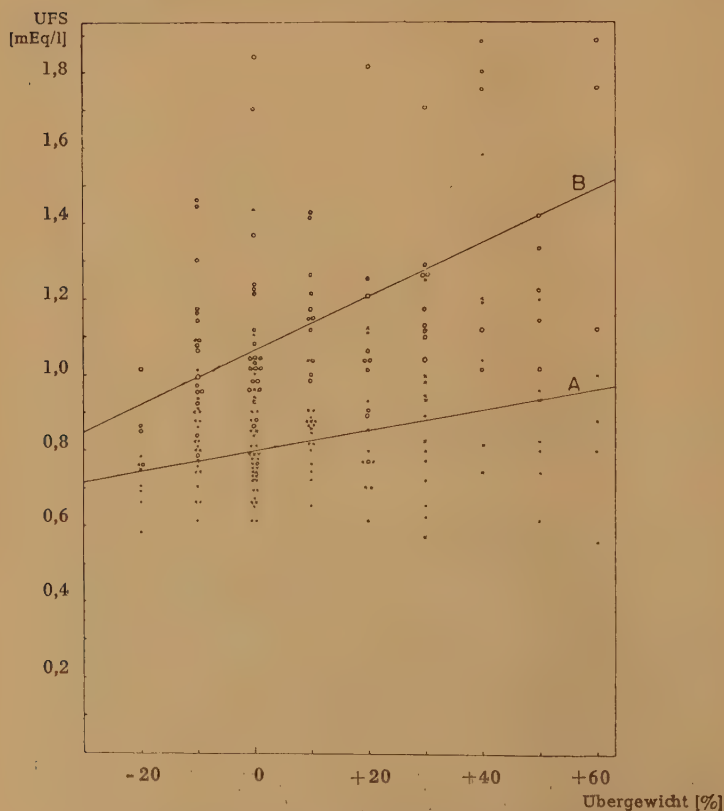


Abb. 7: Einfluß von 30 min. Arbeit auf den Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) in Abhängigkeit vom Übergewicht (%). — Zeichenerklärung siehe Abb. 5.

δ) Höhe des UFS-Anstiegs in Abhängigkeit von der Körperoberfläche

Die Körperoberfläche hat keinen Einfluß auf den UFS-Anstieg. Die geringen Unterschiede der UFS-Mengen vor der Arbeit zwischen kleiner und großer Oberfläche verschwinden nach Arbeit fast ganz. Während vor der Arbeit der Regressionskoeffizient immerhin noch 0,010 mEq/l pro 0,1 m² ist, hat er nach der Arbeit nur einen Wert von 0,006 mEq/l UFS.

b) Einfluß verschiedener Arbeitsdauer auf den Serum-UFS-Gehalt

α) Arbeit von 5 Minuten Dauer

Nach 5 Minuten Arbeit sinkt die UFS-Konzentration im Serum ab. In Abb. 8 sind zwei Beispiele wiedergegeben. Bei Kind A fällt der UFS-Gehalt nur geringgradig und ist nach 30 min. Ruhe höher als vor Arbeitsbeginn. Bei Kind B dagegen ist der Abfall deutlicher und nach 30 min. Ruhe ist der Nüchternwert noch nicht wieder erreicht. Beide Reaktionsarten, sowohl die von Kind A, als auch die von Kind B kamen etwa gleich häufig vor.

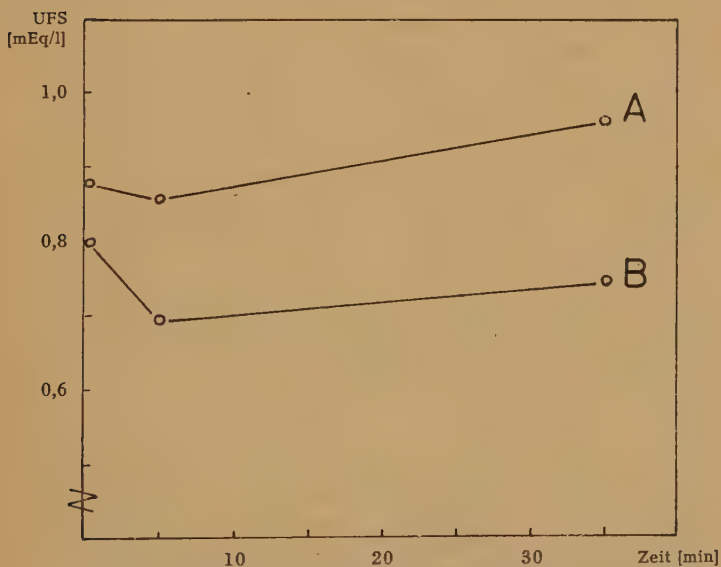


Abb. 8: Zwei Beispiele (A und B) aus der Gruppe mit 5 min. Arbeitsdauer. Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) vor, 1 min. und 30 min. nach Arbeit.

β) Arbeit von 10 min. Dauer

Hier ist wieder ein anderes Verhalten nach Belastung festzustellen. Während die UFS bei 5 min. Arbeit abfallen, bei

30 min. ansteigen, bleibt die Konzentration bei 10 min. anscheinend unbeeinflusst (Abb. 9), oder wird derart beeinflusst,

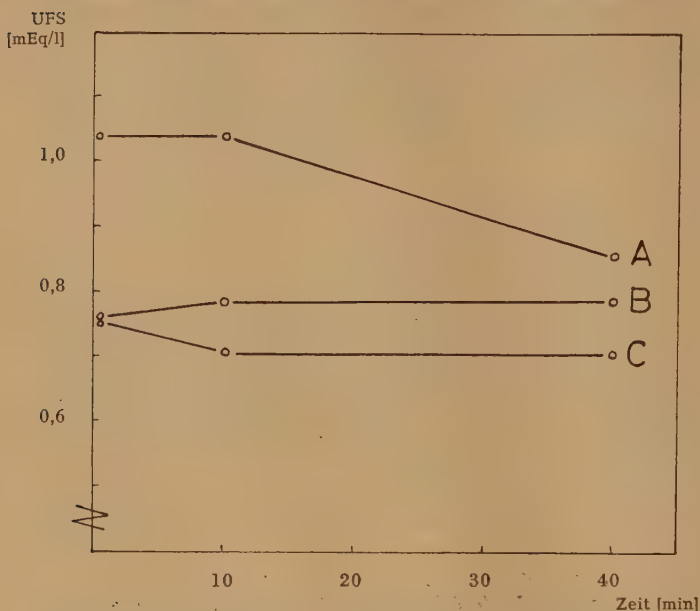


Abb. 9: Drei Beispiele (A, B und C) aus der Gruppe mit einer Arbeitsdauer von 10 min. — Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) vor, 1 min. und 30 min. nach Arbeit.

daß Veränderungen nicht erfaßt werden konnten. In der Abb. 9 sind 3 typische Beispiele aus der Gruppe mit 10 min. Arbeit gezeigt. Bei Kind A erfolgt zunächst keine Änderung der UFS-Menge nach der Arbeit, aber nach 30 min. Ruhe ist sie stark abgefallen. Bei Kind B erhöht sich die Konzentration geringfügig, während sie bei Kind C um den gleichen Betrag erniedrigt wird. Nach 30 min. Ruhe sind hier die UFS-Konzentrationen unverändert.

γ) Arbeit von 20, 45 und 60 min. Dauer

Bei Arbeit von 20 min. Dauer ist bei Vergleich mit der von 30 min. nur ein gradueller Unterschied zu verzeichnen. Das Gleiche gilt für 45 und 60 min. Arbeit (Abb. 10). Es erfolgt immer ein Anstieg und 30 min. nach Arbeitsende ein Abfall, der aber den Ruhewert meist nicht wieder erreicht. Zum Vergleich der Reaktionen auf die einzelnen Arbeitszeiten ist in Abb. 11 der UFS-Gehalt vor der Arbeit sowie eine min. und 30 min. nach der Arbeit aufgezeichnet. In Tab. 5 ist die Anzahl der Kinder für die verschiedenen Gruppen der Arbeitsdauer angegeben. Sie ist im Vergleich zu der bei 30 min. Arbeit nicht sehr groß, aber das Prinzip der Reaktion der UFS

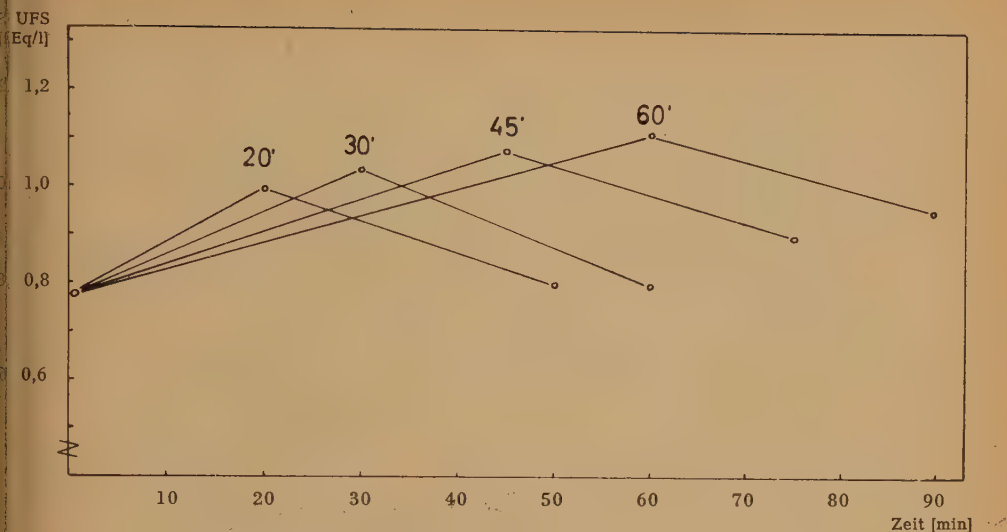


Abb. 10: Beispiele aus den Gruppen mit einer Arbeitsdauer von 20 min., 30 min., 45 min. und 60 min. — Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) vor, 1 min. und 30 min. nach Arbeit.

auf die Arbeit scheint offensichtlich zu sein. Nach 5 min. Arbeit erfolgt eine Senkung und nach 30 min. Ruhe ein Anstieg über den Ruhewert hinaus. Bei 10 min. Arbeit erfolgt bis auf einen ganz geringen Anstieg keine Reaktion. Dagegen verursachen 20 min. Arbeit und in steigendem Maße 30 min., 45 min. und 60 min. Arbeit eine UFS-Vermehrung im Blut. Der Ausgangswert wird in keinem Fall nach 30 min. Ruhe wieder erreicht.

Tabelle 5

Serum UFS-Gehalt (mEq/l) in Abhängigkeit von der Arbeitsdauer (min.). Angegeben sind Mittelwerte der UFS. A. UFS vor der Arbeit, B. UFS 1 min. nach der Arbeit, C. UFS 30 min. nach Arbeit. n = Anzahl untersuchter Kinder.

	5	10	20	30	45	60
A.	0,762	0,934	0,712	0,854	0,812	0,773
B.	0,735	0,917	0,926	1,176	1,141	1,087
C.	0,802	0,955	0,786	1,126	0,950	0,970
n	7	9	8	75	5	5

Da die absoluten UFS-Mengen in Abb. 11 nicht verglichen werden können, wurde der prozentuale Anstieg nach verschiedener Arbeitsdauer in Abb. 12 noch einmal dargestellt. Nach 5 min. ist ein Absinken und mit steigender Arbeitsdauer ein Anstieg erkennbar. Es scheint ferner, daß der UFS-Gehalt kaum höher als nach 30 min. Arbeit ansteigen kann. Ob diese parabolische Kurvenform der Wirklichkeit ent-

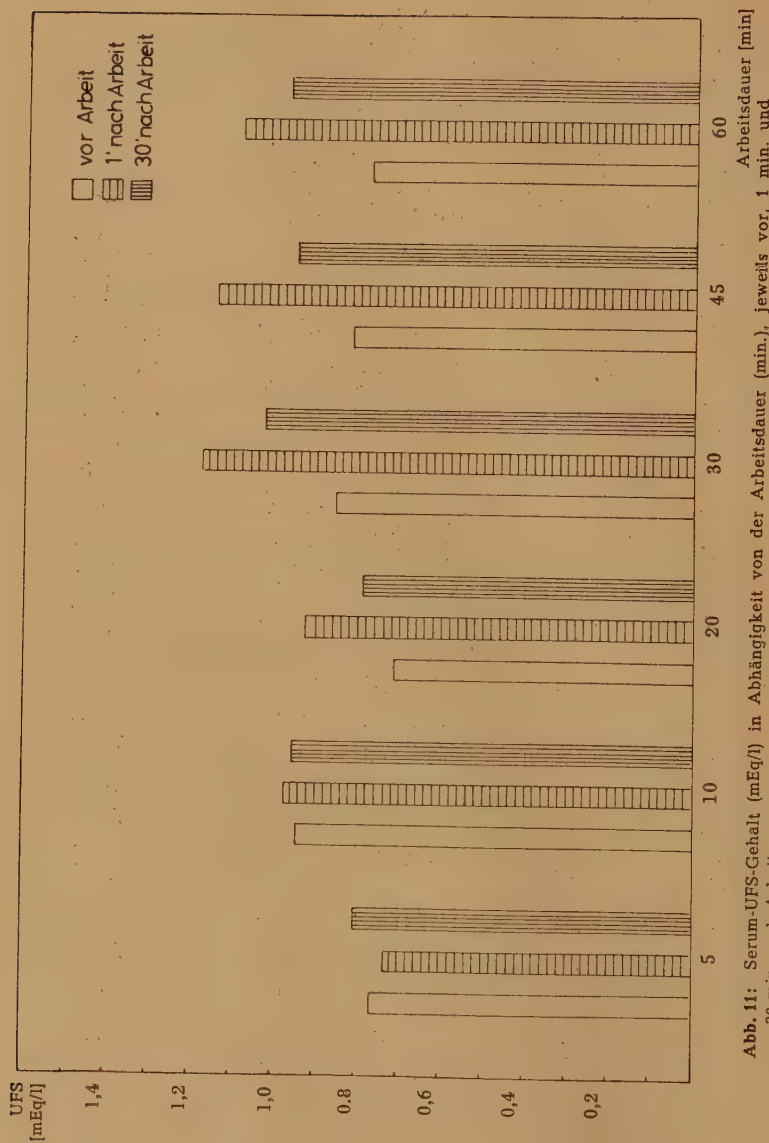


Abb. 11: Serum-UFS-Gehalt (mEq/l) in Abhängigkeit von der Arbeitsdauer (min.), jeweils vor, 1 min. und 30 min. nach Arbeit.

spricht, ist nicht ganz sicher, da die Streuung der Einzelwerte groß ist. Aus der Tab. 6 sind die Standardabweichungen zu ersehen.

Tabelle 6

Anstieg des Serum-UFS-Gehalts (%) in Abhängigkeit von der Arbeitsdauer (min.). A. Mittelwerte des prozentualen Anstiegs. s = Standardabweichung dieser Mittelwerte.

	5	10	15*)	20	30	45	60
A.	— 5,3	5,7	11,3	30,7	37,8	40,5	40,8
s	8,7	12,8	9,8	12,5	11,2	5,8	13,3

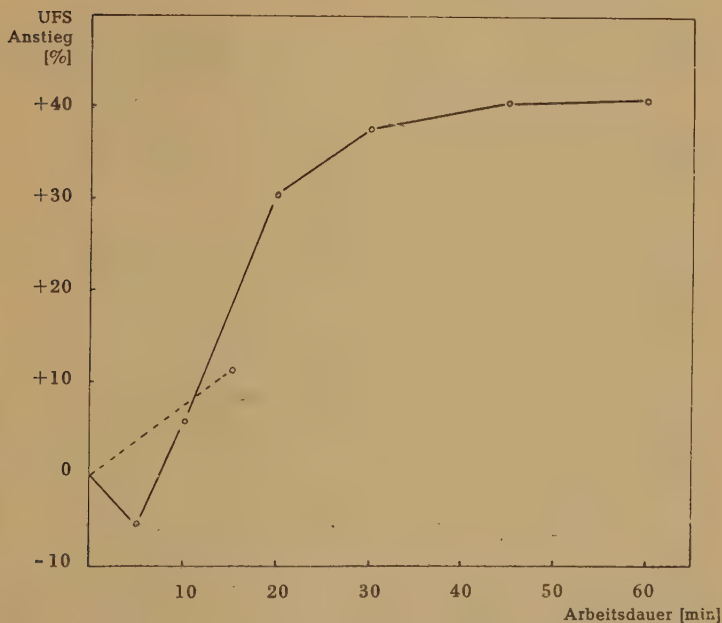


Abb. 12: Serum-UFS-Gehalt (%) in Abhängigkeit von der Arbeitsdauer (min.). — Ausgezogene Linie = Arbeit bei 1 Watt/kg, gestrichelte Linie = Arbeit bei 2 Watt/kg.

In Abb. 13 ist das Verhältnis von Höhe des Anstiegs nach der Arbeit zu dem Abfall nach 30 min. Ruhe (EQ) dargestellt in Abhängigkeit von der Arbeitsdauer. Es scheint, daß auch dieser Faktor, der zunächst bei steigender Arbeitsdauer ansteigt, dann einem Grenzwert entgegengeht. Der Anstieg bedeutet, daß der UFS-Spiegel umso weniger sinkt, je höher er nach Arbeit gestiegen ist. Da der prozentuale Anstieg

*) Arbeit bei 2 Watt/kg

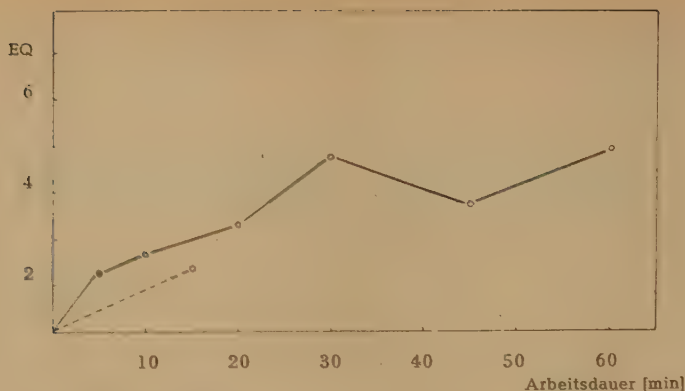


Abb. 13: Abhängigkeit der Quotienten EQ (Verhältnis von Höhe des UFS-Anstiegs nach Arbeit zur Größe des UFS-Abfalls 30 min. nach Arbeitsende) von der Arbeitsdauer. — Ausgezogene Linie = Arbeit bei 1 Watt/kg, gestrichelte Linie = Arbeit bei 2 Watt/kg.

einem Grenzwert entgegengeht, ist es kaum verwunderlich, daß die Rückbildungsrate ein gleiches Verhalten zeigt.

δ) Arbeit von 15 min. Dauer bei 2 Watt/kg

Einige Kinder mußten bei einer Belastung von 2 Watt pro kg 15 min. arbeiten, um das Verhältnis von Arbeitsintensität und -dauer mit deren Einfluß auf die UFS-Höhe festzustellen. Es könnte zunächst vermutet werden, daß eine doppelt so große Belastung bei halber Zeit den gleichen UFS-Anstieg hervorruft, wie halb so große Belastung bei 2mal so langer Dauer. Die erhaltenen Werte bei 2 Watt/kg und 15 min. Arbeitsdauer müßten demnach den Werten von 1 Watt/kg und 30 min. Arbeitsdauer entsprechen. Aus Abb. 12 (gepunktete Linie) und Tab. 6 ist zu ersehen, daß das nicht der Fall ist. Der Wert liegt sehr viel niedriger und entspricht eher einer Arbeit von 1 Watt/kg und 15 min. Arbeitsdauer. Ob die Intensität der Arbeit wirklich keinen Einfluß auf die UFS-Freisetzung hat, ist hiermit aber noch nicht eindeutig bewiesen, denn die in dieser Hinsicht untersuchten Kinder konnten 15 min. Arbeit bei 2 Watt/kg nicht in voller Höhe gleichmäßig durchführen. Sie legten schon nach kurzer Zeit kleine Ruhepausen in Form von Arbeitsverlangsamung ein. Zur Klärung dieser Frage müßten geringere Arbeitsintensitäten angewendet werden. Der Wert für den Quotienten RQ (Abb. 13) entspricht ebenfalls nicht dem bei 30 min. Arbeit. Die Rückbildung von UFS nach Arbeit erfolgt also schneller. Dies ist jedoch einleuchtend, da ja der UFS-Gehalt nach 15 min. Arbeit von 2 Watt/kg auch geringer als der nach 30 min. ist.

IV. Diskussion

Der mittlere Serum-UFS-Gehalt von Kindern wurde mit 0,845 mEq/l bestimmt. Er liegt annähernd im Bereich dessen, was von anderen Autoren angegeben wird. Corvillain u. Mit.

(1961) gibt bei Kindern einen Wert von $0,699 \pm 199$ mEq/l an. Der Wert für Erwachsene liegt bei ihm niedriger: $0,444 \pm 140$ mEq/l. Je nach Autor und angewandter Methode differieren die UFS-Mengen erheblich. Diesen Differenzen darf wohl keine so große Bedeutung beigemessen werden, da es bei allen Untersuchungen auf den Vergleich mit dem Gesunden unter Grundumsatzbedingungen ankommt.

Die von uns gefundene Unabhängigkeit des UFS-Gehalts vom Alter wurde auch von Corvillain u. Mit. beschrieben. Er untersuchte Kinder im Alter von 4 Monaten bis zu 10 Jahren und fand mit steigendem Alter keine Veränderung. Allerdings liegen die UFS-Werte für Kinder im Nüchternzustand, z. B. morgens vor dem Frühstück, höher als bei den Erwachsenen. Da unsere Kinder ebenfalls morgens nüchtern vor der Arbeit auf ihren UFS-Gehalt untersucht wurden, hätten wir bei den älteren den Übergang vom hohen Kinderwert auf den niederen Erwachsenenwert finden müssen. Corvillain gibt diese Grenze mit „zwischen 10 und 18 Jahren“ allerdings ziemlich weit an. Von uns konnte dieser Unterschied jedoch nicht festgestellt werden. Die Unabhängigkeit der UFS-Menge vom Alter ist bei Vergleich mit dem Grundumsatz jedoch sehr erstaunlich. Der Kalorien-Verbrauch pro m² Körperoberfläche fällt nach einem Anstieg bis zum Ende des ersten Lebensjahres (De Haller-Vulliet, 1959) bis zum 18. Lebensjahr steil ab. Demnach müssen jüngere Kinder einen sehr viel höheren UFS-Verbrauch haben als ältere. Da bei diesen Versuchen jedoch nur der UFS-Uberschuß im Serum erfaßt wird, nicht aber der Verbrauch, so braucht kein Widerspruch zum Grundumsatz-Befund zu bestehen. Von der Körperoberfläche ist der Serum-UFS-Gehalt unabhängig.

Der hohe UFS-Gehalt junger Säuglinge steht in Übereinstimmung mit Angaben von Van Duyn e. Mit. (1959), der bei Neugeborenen kurz nach der Geburt einen sehr hohen UFS-Gehalt fand. Er führt diese Erhöhung auf Aktivierung des sympathischen Nervensystems zurück. (Van Duyn e. Mit., 1960). Das entspräche einer vermehrten Bildung von UFS bei nicht gesteigertem Verbrauch. Man könnte aber auch die andere Möglichkeit, den verringerten Abbau oder Aufbau zu Triglyzeriden durch die Unreife der Leber Neugeborener hierfür verantwortlich machen. Nach 3 Monaten scheint die Leber ihre Funktionen besser ausüben zu können, so daß die Serum-UFS auf normale Werte absinken. Wahrscheinlich haben aber beide Vorgänge ihre Bedeutung, wenn man die Ergebnisse, die Van Duyn an Schafsfeten erhalten hat, auf Menschen bezieht. Er fand, daß UFS nur bei lebensfähigen Feten ansteigen, nicht bei solchen, die bald nach der Geburt sterben. Hier scheint doch das vegetative Nervensystem die Hauptrolle zu spielen, denn daß die Leber gesunder Feten funktionell untüchtiger sein soll als die lebensfähiger, ist nicht einzusehen. Man könnte sich die Beeinflussung derart vorstellen, daß mit der Geburt durch die An-

passung an die Umwelteinflüsse das vegetative Nervensystem aktiviert wird, hierdurch die UFS ansteigen und jetzt die funktionelle Leberunreife ein Absinken verhindert. Bei nicht lebensfähigen Feten kommt es gar nicht erst zur Reaktion des autonomen Nervensystems und damit zur Aktivierung der UFS-Bildung, so daß die Bedeutung der Leber als Regulator entfällt.

Die unterschiedliche Auffassung über den UFS-Gehalt der Adipösen wurde dargestellt. Nach den hier vorliegenden Ergebnissen muß gesagt werden, daß die Übergewichtigen einen höheren Ruhe-Nüchtern-Wert haben als Normalgewichtige und auf Arbeit mit erhöhter UFS-Mobilisierung reagieren. Das Ansteigen von UFS in Abhängigkeit vom Körpergewicht ist auf die mit steigendem Gewicht zunehmende Zahl von Übergewichtigen zu beziehen. Die Ursache des Anstiegs liegt also beim Übergewicht, beim größeren Fett-Depot, nicht beim höheren Normalgewicht. Corvilain u. Mit. (1961) fand ebenfalls bei adipösen Erwachsenen einen höheren UFS-Wert nach 12 Stunden Fasten als bei Normalen. Das entspräche hier den Ergebnissen bei Kindern vor der Arbeit, da sie nach der Nachtruhe ebenfalls nüchtern waren. Corvilain fand dann aber, daß nach weiterem Fasten der UFS-Gehalt bei seinen Übergewichtigen nicht oder nur sehr wenig anstieg im Vergleich zu Normalen. Das Fettgewebe ist also sehr träge. Das gleiche fand auch Schrader u. Mit. (1959). Bei seinen Fasten-Versuchen steigt wohl der Blutzucker, aber nicht die Menge der UFS. Diese Ergebnisse gelten vielleicht nur für Erwachsene. Kinder reagieren mit ihrem Fett-Depot sehr schnell und in erhöhtem Maße auf Belastungen. Daß normalgewichtige Kinder auf Fasten stärker reagieren als normalgewichtige Erwachsene, wurde auch von Corvilain beschrieben. Ebenso verhalten sich aber auch nach den hier vorliegenden Ergebnissen die adipösen Kinder zu den adipösen Erwachsenen. Während aber adipöse Erwachsene auf Fasten weniger reagieren als normale Erwachsene, reagieren adipöse Kinder auf Arbeit stärker als normale Kinder. Der Unterschied ist demnach zwischen adipösen Kindern und Erwachsenen noch größer als der zwischen normalen Kindern und Erwachsenen. Allerdings muß bei diesem Vergleich beachtet werden, daß die Belastung durch Fasten der durch Arbeit gleichgesetzt wird, was sicher nicht ohne weiteres richtig ist, in diesem Fall aber doch möglich erscheint. Die Konsequenzen, die man aus diesem Verhalten bei Kindern ziehen kann, sind die, daß Kinder bei genügender Bewegung durch Sport und durch Spiel ihre Fett-Depots schnell abbauen können, und daß bei Übergewichtigkeit ruhiger, phlegmatischer Kinder die Möglichkeit des oxydativen Abbaus fehlt.

Bei Arbeitsbeginn stellt sich der O_2 -Verbrauch nicht sofort auf die Höhe der Leistung ein. Er steigt langsam bis zu einer konstanten Phase, dem sogenannten „steady state“, an. Bei

Arbeitsbeginn besteht ein O_2 -Defizit. Der Körper geht eine O_2 -Schuld ein, die während der Arbeit verbleibt. Nach Beendigung der Arbeit wird diese Schuld abgetragen (Böhlau 1955). Die Ähnlichkeit mit dem Verhalten von UFS wird hier deutlich. Bei Arbeitsbeginn stellt sich zunächst ein Defizit ein. Die UFS-Menge nimmt ab. Für eine bestimmte Arbeitsdauer steigt dann aber die UFS-Konzentration im Serum kontinuierlich an, um dann ein steady state zu erreichen. Bei Arbeitsbeginn wird zunächst die im Blut befindliche UFS-Menge oxydiert. Sie sinkt ab. Dann setzen regulatorische Einflüsse ein, die eine erhöhte Neubildung und Ausschüttung von UFS im Serum bewirken. Bei 10 min. Arbeit ist gerade der Zustand erreicht, in dem die Neubildung genau dem Verbrauch entspricht. Nach längerer Arbeitsdauer werden UFS im Überschuß gebildet. Die UFS-Konzentration steigt an, bis schließlich ein Gleichgewichtszustand auf höherer Ebene erreicht ist. Nach Arbeitsende sinkt die UFS-Menge allmählich ab. Die durch Arbeit angeregte Neubildung sistiert nicht sofort, vermindert sich aber nach bestimmter Zeit in Abhängigkeit von der Arbeitsdauer. Dieser langsame Abfall hat Ähnlichkeit mit der Tilgung der O_2 -Schuld nach Arbeit. Bei der Abhängigkeit der Fettoxydation von der O_2 -Aufnahme ist dieses Verhalten vielleicht zu erwarten. Jedoch ist zu beachten, daß die Veränderungen von UFS denen vom O_2 parallel gehen, denn ein erhöhter Serum-UFS-Gehalt kennzeichnet ja nicht die vom O_2 oxydierten UFS-Mengen. Um eine Abhängigkeit des UFS-Gehaltes vom O_2 darzustellen, braucht man oxydativ entstandene Abbauprodukte von UFS. Ein Vergleich mit dem Verhalten von Milchsäure, dem anaerob entstandenen Abbauprodukt der Kohlenhydrate, zeigt, daß auch der Milchsäurespiegel bei Arbeit ähnlichen Änderungen unterliegt wie der Serum-UFS-Gehalt. Die Milchsäurebildung ist jedoch direkt abhängig vom O_2 -Verbrauch. Nach einer genügend langen Arbeitszeit reichert sich der Muskel mit Milchsäure an, und ein Teil davon erscheint im Blut. Nach kurz dauerndem Anstieg der Milchsäure zu Beginn der Arbeit, die dem O_2 -Defizit entspricht (Huckabee 1958), stellt sich auch hier ein steady state ein: die Blutmilchsäure steht im Gleichgewicht mit der vom Muskel assimilierten und dissimilierten Milchsäure. Das steady state stellt sich umso höher ein, je schwerer die Arbeit ist (Lundin 1947). Bei kurzdauernder Arbeit, bei der sich noch kein steady state eingestellt hat, wird die maximale Milchsäure-Menge kurz nach der Arbeit gefunden, nicht direkt bei Arbeitsende (Astrand 1952). Die anaeroben Vorgänge im Muskel werden also nicht sofort gestoppt. UFS sinken bei kurzer Arbeit ab und steigen dann in Ruhe an, überschreiten hierbei sogar den Ruhewert. Die Energiebereitstellung wird also angeregt, erreicht aber nicht gleich das erforderliche Maß und geht nach Arbeitsende über das Ziel hinaus. Die UFS-Regulation braucht also etwa 5 Minuten, bis sie den Erfordernis-

sen. entspricht. Zur momentanen Energiebereitstellung genügen die im Serum vorhandenen UFS. Die Ähnlichkeit des Fettstoffwechsels mit dem Kohlenhydrat-Stoffwechsel scheint einleuchtend, da beide der Energiebereitstellung dienen. Unterschiedlich ist nur ihr zeitliches Eingreifen und die bereitgestellte Menge.

Bei Versuchen über die Adrenalin-Wirkung wurde ein primäres Reagieren des Fett-Stoffwechsels und ein dann erst folgendes des Kohlenhydrat-Stoffwechsels beobachtet (S h a f i r u. Mit. 1960). UFS steigen nach Adrenalin sofort an, fallen dann aber mit Anstieg des Blutzuckers wieder ab. Bei Arbeit ist Adrenalin und Noradrenalin im Blut erhöht (G r a y u. Mit. 1957). Noradrenalin steigt auf das Dreifache der Norm und fällt nach Arbeitsende innerhalb von 15 bis 30 Minuten wieder ab. Adrenalin verhält sich nicht so eindeutig. Noradrenalin übertrifft jedoch bei Arbeit die Adrenalin-Menge, so daß der reaktive Zuckeranstieg nach Adrenalin bei Arbeit ohne Bedeutung ist. Da Noradrenalin die gleiche anregende Wirkung auf den Fettstoffwechsel hat wie Adrenalin, ist die Vorrangstellung des vegetativen Nervensystems zur Energiebereitstellung aus dem Fettgewebe eindeutig. Auf dieser hormonellen Regulation beruht das schnelle Reagieren auf Beanspruchungen. Die Überlegenheit des Fettgewebes gegenüber der Glukose wird hier besonders deutlich. Bei langdauernder schwerer Muskulararbeit konnte C h r i s t e n s e n u. Mit. (1939 b) aus dem RQ berechnen, daß 15 min. nach Arbeitsbeginn 43 % der benötigten Kalorien aus dem Kohlenhydrat-Stoffwechsel stammen und 57 % aus dem Fett-Stoffwechsel. Nach 4 Stunden ist die Energiezufuhr durch Kohlenhydrate auf 34 % gefallen, die durch Fette auf 66 % gestiegen. Gleichzeitig nimmt der Blutzucker ab. C h r i s t e n s e n berechnet für die Arbeit eine Kalorien-Produktion von 2000 bis 2500 Cal., die bei Verbrennung von 100 bis 170 g Fett und 270 bis 300 g Kohlenhydrat freigesetzt werden. Ein Fettverbrauch dieser Größe greift die Fettdepots nur wenig an, die Kohlenhydrate erleiden jedoch hierdurch eine erhebliche Einbuße. Die Pool-Größe für Glukose beträgt $1,5 \times 10^{-2}$ mg/kg Körpergewicht. Die Umsatzrate ist 62 mg/Std./kg Körpergewicht (B a k e r u. Mit. 1954). Der niedrige Blutzucker am Ende der Versuchszeit zeigt, daß eine normale Regulation nicht mehr möglich ist. Die Fettverbrennung spielt auch bei langdauernder Arbeit die ausschlaggebende Rolle. Die erste Reaktion auf Arbeit und die Dauer der Beanspruchung trifft die Fettsäuren. Trotzdem dürfen Kohlenhydrate in der Energiebereitstellung nicht übersehen werden. Wie oben beschrieben, liefern sie auch nach 4 Std. Arbeit noch 34 % der Gesamtkalorien trotz erniedrigtem Blutzucker. Ferner wurde festgestellt (C h r i s t e n s e n u. Mit. 1939 b; C h r i s t e n s e n u. Mit. 1939 c), daß reine Fett-Ernährung die Leistung im Vergleich zu reiner Kohlenhydrat-Ernährung verringert. Bei reiner Fett-Ernährung sinkt der Kohlenhy-

drat-Verbrauch auf 1 %. Nach Zufuhr von Glukose steigt in diesen Versuchen die Arbeitsfähigkeit sofort wieder an. Hypoglykaemie und Acetonaemie, die als begrenzende Faktoren angesehen werden, verschwinden.

Der Fett-Stoffwechsel spielt aber auch im ruhenden Muskel eine Rolle. Der durchschnittliche RQ im Basal-Stoffwechsel ist 0,8. Nur 7 % des aufgenommenen O_2 dient zur Glukose-Oxydation, weitere 10 % der Oxydation von Aminosäuren und Keton-Körpern. Der Rest mit dem höchsten Anteil kommt der Oxydation der Fett-Säuren zu (Andres u. Mit. 1956). Die a.-v. Differenzen von UFS konnten dies bestätigen (Gordon u. Mit. 1957).

Der Fett-Stoffwechsel Erwachsener bei Arbeit wurde bereits mehrmals untersucht mit unterschiedlichen Ergebnissen. Daß Kinder in ihrem Verhalten bei Arbeit eine Sonderstellung einnehmen, ist möglich. Das Reagieren der Adipösen wurde bereits diskutiert.

Versuche von Fritz u. Mit. (1958) am Muskelpräparat von Ratten zeigten eindeutig eine Fettsäure-Oxydation bei elektrischer Reizung. Fettsäuren wurden der Oxydation von Glukose vorgezogen. Die zugeführten Fettsäuren wurden vom Muskel abgebaut, unabhängig vom Vorhandensein oder Fehlen von Glukose. Dies widerspricht den Ergebnissen bei Glukose-Zufuhr in vivo, durch die UFS rapide absinken. Es beweist jedoch die Bedeutung der Fettsäuren im Muskel-Stoffwechsel.

Issekutz u. Mit. (1960) konnten durch elektrische Reizung eines Beines (Hund) einen erhöhten UFS-Verbrauch nur in diesem einen Bein nachweisen, nicht im anderen. Dies spricht für lokale Regulationen des Fett-Stoffwechsels bei Muskelarbeit, die nicht über das Vegetativum gehen. Da aber bei körperlicher Arbeit der gesamte Körper reagiert, ferner die Arbeit ein aktiver Vorgang ist, der vom Individuum selbst getätigt werden muß, nicht wie bei der elektrischen eine passive Reaktion bestimmter Muskelgruppen darstellt, wird die Bedeutung des autonomen Nervensystems bei Arbeit nicht verringert.

Nicht in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit stehen die von Carlson u. Mit. (1959). Er bestimmte die a.-v. Differenzen von UFS bei aktiv arbeitenden Erwachsenen und stellte sowohl im arteriellen als auch im venösen Blut eine Abnahme von UFS nach Arbeit fest. Er erklärt dieses Verhalten durch vermehrten Verbrauch der wahrscheinlich auch vermehrten UFS. Der Verbrauch muß bei seinen Versuchen entweder höher oder die Neubildung niedriger gewesen sein, als bei den von uns geschilderten Untersuchungen.

Ergebnisse der Arbeit von Friedberg u. Mit. (1960), der Personen kurze Zeit — 15 min. — maximal arbeiten ließ und dann das arterielle Blut untersuchte, entsprechen im Prinzip denen von Carlson. Auch hier fallen während der Arbeit

die UFS-Mengen im Serum ab, steigen nach Arbeitsende aber auf einen Wert an, der über dem Ausgangswert liegt. Da die Arbeitszeit in diesen Versuchen kurz ist, sind die Ergebnisse mit unseren Versuchen bei 5 min. Arbeit vergleichbar. Auch hier war ein Abfall und darauf ein Anstieg über den Ruhewert hinaus beobachtet worden. Die Größe des Abfalls ist jedoch bei Friedberg erheblicher — von 0,85 auf 0,63 mEq/l —, so daß andere Einflüsse eine Rolle spielen können. Welcher Art diese sind, kann hier nicht entschieden werden. Auch Bruce u. Mit. (1961) berichtet über Abfall von UFS nach 5 Minuten Arbeit.

Einen UFS-Anstieg nach Arbeit beschreibt Basu u. Mit. (1960) bei Versuchen, in denen er Personen bei bestimmter Belastung arbeiten ließ und alle 15 min. Blut aus der Cubitalvene untersuchte. Schon nach 15 Minuten waren die UFS-Werte deutlich angestiegen und stiegen dann laufend weiter, bis nach 60 min. die Arbeit beendet wurde. Ein steady state, wie es in der hier vorliegenden Arbeit gefunden wurde, konnte Basu nicht beobachten. Die unterschiedliche Belastung und die Tatsache, daß er seine Versuche an Erwachsenen durchführte, könnten hierfür verantwortlich sein.

Wenn auch die Reaktionen auf körperliche Belastung von den einzelnen Autoren unterschiedlich beschrieben werden, führen sie jedoch immer zu dem gleichen Ergebnis, daß nämlich der UFS-Verbrauch des Muskels bei Arbeit ansteigt. Der UFS-Gehalt im Serum muß daher abfallen, wenn nicht eine reaktive Überproduktion einsetzt. Diese ist von der Dauer der Arbeit abhängig und bei Kindern wahrscheinlich ausgeprägter als bei Erwachsenen. Da Kinder eine geringere Möglichkeit zur Milchsäurebildung haben, (Astrand, 1952), spielen hier UFS evtl. eine kompensatorische Rolle in der Energiebereitstellung.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß die UFS eine große Bedeutung haben. Sowohl in Ruhe als auch bei kurz und langdauernder Arbeit haben UFS einen Vorrang vor Glukose. Ihre rasche Reaktionsfähigkeit beruht vorwiegend auf der Stimulierung durch das vegetative Nervensystem. Dieses ist bei Arbeit aktiver als im Ruhezustand. Als Reaktionsort dient das Fettgewebe, das bei Kindern wiederum leichter UFS mobilisiert als bei Erwachsenen.

V. Zusammenfassung

Bei 120 Kinder wurden die freien Fettsäuren im Serum in Ruhe und bei körperlicher Belastung durch genau definierte Arbeit durchgeführt.

Der Ruhe-UFS-Gehalt im Serum ist unabhängig von Geschlecht, Alter und Körperoberfläche, jedoch abhängig vom Körpergewicht, speziell vom Übergewicht. Mit zunehmendem Gewicht steigen die Serum-UFS-Konzentrationen an.

Bei Arbeit zeigt sich ein entsprechendes Verhalten. Die Höhe des UFS-Anstiegs nach Arbeit ist unabhängig von Alter und Körperoberfläche und abhängig vom Übergewicht.

Versuche bei verschiedener Arbeitsdauer ergaben einen Abfall der Serum-UFS-Konzentration nach 5 min., ein Konstantbleiben nach 10 min. und ein Ansteigen bei Arbeit über 10 min. Dauer.

Nach 30 min. stellt sich ein Gleichgewichtszustand ein. Längere Arbeitsdauer führt kaum noch zu einer Vermehrung des UFS-Gehalts im Serum.

Das Verhalten des Fett-Stoffwechsels im Vergleich zum Kohlenhydrat-Stoffwechsel und die Unterschiede der Ergebnisse bei Kindern und Erwachsenen werden diskutiert. Die Bedeutung der Fettsäuren als Energielieferant wird dargestellt.

Ich danke Herrn Professor Dr. Dr. Karl Freudenberg herzlich für die große Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Literatur

- Andres, R., G. Carder and K.L. Zierler: *J. Clin. Invest.* 35, 676 (1956) — Astrand, P.O.: Copenhagen 1952 — Baker, N., W. W. Shreeve, A. Shieler, G.E. Incefy and M. Miller: *J. Biol. Chem.* 211, 575 (1954) — Barreto, H. P. B. and L. Recant: *Proc. Soc. Exp. Biol.* 104, 627 (1960) — Basu, A., R. Passmore and J. A. Strong: *Quart. J. Physiol.* 45, 312 (1960) — Bierman, E.L., I.L. Schwartz and V.P. Dole: *Am. J. Physiol.* 191, 359 (1957 a) — Bierman, E.L., V.P. Dole and T.N. Roberts: *Diabetes* 6, 475 (1957 b) — Bock, A.V.: *Physiol.* 66, 126 (1928) — Böhlau, V.: Thieme Verlag, Leipzig 1955 — Bogdenoff, M.D., E.H. Estes and D. Trout: *Proc. Soc. Exp. Biol.* 100, 503 (1959) — Bogdenoff, M.D., A.M. Weissler and F.L. Merrit: *J. Clin. Invest.* 39, 959 (1960) — Bragdon, J.H., R.J. Havel and P.S. Gordon: *Am. J. Physiol.* 189, 63 (1957) — Bragdon, J.H.: *Arch. Biochem.* 75, 528 (1958) — Bragdon, J.H. and R.S. Gordon: *J. Clin. Invest.* 37, 574 (1958) — Bruce, R.A., L.A. Cobb and P.S. Williams: *Am. J. Med. Sci.* 241, 59 (1961) — Burt, L.R.: *Am. J. Obstet.* 80, 965 (1960) — Butterfield, W.J.H. and Schless, G.: *Diabetes* 8, 450 (1959) — McCalla, C., H.C. Gates and R.S. Gordon: *Arch. Biochem.* 71, 346 (1957) — Carlson, L.A. and B. Pernow: *J. Lab. et Clin. Med.* 53, 833 (1959) — Cardon, P.V. and R.S. Gordon: *J. Psychosom. Res.* 4, 5 (1959) — Chauveau, A.: *C.R. Acad. Sci. Paris* 122, 1163 (1896) — Chlouverakis, C. and P. Harris: *Nature* 188, 1111 (1960) — Christensen, E.H. and Hansen, O.: *Scand. Arch. Physiol.* 81, 160 (1939 a) — Christensen, E.H. and O. Hansen: *Scand. Arch. Physiol.* 81, 153 (1939 b) — Christensen, E.H. and O. Hansen: *Scand. Arch. Physiol.* 81, 172 (1939 c) — Corvilain, J., A. Champenois, A. Loeb, M. Abramow: *Lancet*, 1, 534 (1961) — Day, A.J.: *Quart. J. Exp. Physiol.* 45, 220 (1960) — Dole, V.P.: *J. Clin. Invest.* 35, 150 (1956) — Dole, V.P.: *AMA Arch. Int. Med.* 101, 1005 (1958) — Van Duyne, C.M. and R.J. Havel: *Proc. Soc. Exp. Biol.* 102, 599 (1959) — Van Duyne, C.M., H.R. Parker, R.J. Havel and L.W. Holm: *Am. J. Physiol.* 199, 987 (1960) — McElroy, W.T., W.L. Siefert and J.J. Spitzer: *Proc. Soc. Exp. Biol.* 104, 20 (1960) — Engelberg, H.: *J. Biol. Chem.* 222, 601 (1956) — Engelberg, H.: *Proc. Soc. Exp. Biol.* 95, 394 (1957) — Engelberg, H.: *Proc. Soc. Exp. Biol.* 99, 489 (1958 a) — Engelberg, H.: *Proc. Soc. Exp. Biol.* 97, 304 (1958 b) — Engelberg, H.: *Proc. Soc. Exp. Biol.* 100, 482 (1959) — Estes, E.H., M.D. Bogdenoff, S.J. Friedberg, W.D. Harlan and D.L. Trout: *J. Clin. Invest.* 38, 2131 (1959) — Evans, C.L.: *J. of Physiol.* 47, 407 (1914) — Fine, M.B. and R.H. Williams: *Am. J. Physiol.* 199, 403 (1960) — Fredrickson, D.S., D.L. McCollister and K. Ono: *J. Clin. Invest.* 37, 1333 (1958 a) — Fredrickson, D.S. and R.S. Gordon: *Physiol. Rev.* 38, 585

(1958) b) — Fredrickson, D.S. and R.S. Gordon: J. Clin. Invest. 37, 1504 (1958 c) — Friedberg, S.J., W.R. Harlem, D.L. Trout and E.H. Estes: J. Clin. Invest. 39, 215 (1960) — Fritz, J.B., D.G. Davis, R.H. Holtrop and H. Dundee: Am. J. Physiol. 194, 379 (1958) — Di Girolamo, M., D. Rudman, M.D. Reid and F. Seidman: Endocrinology 68, 457 (1961) — Goodman, H.H. and E. Knobil: Proc. Soc. Exp. Biol. 102, 493 (1959) — Gordon, R.S. and A. Cherkas: J. Clin. Invest. 35, 206 (1956) — Gordon, R.S., A. Cherkas and A. Gates: J. Clin. Invest. 36, 810 (1957) — Gordon, R.S. and A. Cherkas: Proc. Soc. Exp. Biol. 97, 150 (1958) — Gray, J. and W.C. Beetham: Proc. Soc. Exp. Biol. 96, 636 (1957) — Großman, M.J., L. Palm, H.C. Moeller and G.H. Becker: Proc. Soc. Exp. Biol. 87, 312 (1954) — Großman, M.J., H.C. Moeller, C. Palm and R. McDaniel: Feder. Proc. 14, 65 (1955) — De Haller-Vulliet, J.: Ann. paediat. 193, 321 (1959) — Hashim, S.A. and T.B. Van Italie: Proc. Soc. Exp. Biol. 100, 576 (1959) — Havel, R.J. and D.S. Fredrickson, D.S.: J. Clin. Invest. 35, 1025 (1956) — Helmreich, E.: Erg. inn. Med. 35, 604 (1929) — Havel, R.J. and A. Goldfien: J. Lipid. Research. 1, 102 (1959) — Hill, A.V. and O. Meyerhof: Erg. Physiol. 22, 299 (1923) — Huckabee, E.W. and W.E. Judson: J. Clin. Invest. 37, 1577 (1958) — Issekutz, B. and J.J. Spitzer: Proc. Soc. Exp. Biol. 105, 21 (1960) — Jennings, M.A., H.W. Florey and D.S. Robinson: Quart. J. Exp. Physiol. 45, 298 (1960) — Kabal, J. and E.R. Ramey: Proc. Soc. Exp. Biol. 104, 95 (1960) — Korn, D.: J. Biol. Chem. 215, 15 (1955 a) — Korn, D.: J. Biol. Chem. 215, 1 (1956 b) — Lafon, G.: C. R. Acad. Sci. 156, 1248 (1913) — Laurell, S.: Acta. Physiol. Scand. 41, 158 (1957) — Laurell, S.: Acta. Physiol. Scand. 46, 97 (1959) — Lossow, W.J. and J.L. Chaikoff: Arch. Biochem. 57, 23 (1923) — Lundin, G. and G. Ström: Acta. Physiol. Scand. 13, 253 (1947) — Marks, B.H., J. Kiem and A.G. Hills: Metabolism 9, 1133 (1960) — Morris, B.: Austr. J. Exp. Biol. et Med. 32, 763 (1954) — Mueller, P.S. and D.M. Watkin: J. Lab. Clin. Med. 57, 95 (1961) — Munkner, C.: Scand. J. Clin. Lab. Invest. 11, 394 (1959) — Orth, R.D. and R.H. Williams: Proc. Soc. Exp. Biol. 104, 119 (1960) — Perry, W.J. and J.P. Gammel: Metabolism. 9, 501 (1960) — Pikorski, J.M. and E.D. Mann: Proc. Soc. Exp. Biol. 100, 473 (1959) — Raben, S. and C.H. Hollenberg: J. Clin. Invest. 37, 922 (1958) — Reichl, O. and V. Felt: Metabolism. 9, 807 (1960) — Reshef, L., E. Shapir and B. Shapiro: Metabolism 7, 723 (1958) — Rich, C. and E.L. Bierman: J. Clin. Invest. 38, 275 (1959) — Roheim, P.S. and J.J. Spitzer: J. Am. Physiol. 195, 288 (1958) — Scent-Görgy, A. and T. Tominaga: Biochem. Z. 146, 226 (1924) — Schrade, W., E. Böhle, R. Biegler and H. Kirst: Münch. Med. Wschr. 101, 2062 (1959) — Schrade, W., E. Böhle and R. Biegler: Lancet 2, 1409 (1960) — Schrade, W., E. Böhle and R. Biegler: Deutsche Med. Wschr. 86, 781 (1961) — Schenk, E.G.: Med. Welt 35, 1734 (1960) — Schotz, M.C. and J.H. Page: Proc. Soc. Exp. Biol. 101, 624 (1959 a) — Schotz, M.C., G.M.C. Masson and J.H. Page: Proc. Soc. Exp. Biol. 101, 159 (1959 b) — Schotz, M.C. and J.H. Page: J. Lip. Res. 1, 466 (1960) — Shafir, E.: J. Clin. Invest. 37, 1775 (1958) — Shafir, E., K.E. Sussman and D. Steinberg: J. Lip. Res. 1, 459 (1960 a) — Shafir, E. and D. Steinberg: J. Clin. Invest. 39, 310 (1960 b) — Shapiro, B., J. Chowers and G. Rose: Biochem. et Biophys. Acta. 23, 115 (1957) — Spitzer, J.J.: Am. J. Physiol. 174, 43 (1953) — Spitzer, J.J. and H.J. Miller: Proc. Soc. Exp. Biol. 92, 124 (1956) — Spitzer, J.J.: Proc. Soc. Exp. Biol. 98, 203 (1958) — Stuhlfauth, K. und N. Zöllner: Kli. Wo. 37, 1162 (1959) — Wajchenberg, B.L., G. Hoxter, E.H.L. Mello und A.B. Ulhoa Cintra: Lancet 1, 1218 (1960) — Weld, C.B.: Feder. Proc. 13, 162 (1954) — Werk, E.E., H.C. Knowles and M.D. Cincinnati: Diabetes 10, 22 (1961) — White, J. Earle and F.L. Engel: Proc. Soc. Exp. Biol. 99, 375 (1958) — Wertheimer, E. and V. Ben-Tor: Biochem. J. 56, 573 (1952) — Zahnd, G., J. Steinke and A.E. Renold: Helv. Med. Acta. 27, 703 (1960) — Nutrition Review 17, 147 (1959).

Lebenslauf

Als Tochter des Diplom-Volkswirts Dr. Gerd Möhlmann und seiner Ehefrau Margarete, geb. Röding, wurde ich am 30. Mai 1933 in Berlin geboren. Man gab mir die Namen Helene-Elisabeth Lilli.

Nach vierjähriger Volksschulzeit in Berlin besuchte ich acht Jahre lang die Oberschule und legte 1951 das Zeugnis der Reife ab.

Im Sommer-Semester 1952 begann ich ein Studium der Biologie an der Freien Universität Berlin. Nach zwölf Semestern wurde dieses Studium mit einer Promotion bei Herrn Professor Dr. Alfred Kühn in Tübingen abgeschlossen.

1956 begann ich in Tübingen neben dem Biologie-Studium ein Studium der Medizin und bestand 1958 das Physikum.

Anschließend arbeitete ich ein Jahr im Chemischen Institut der Universität Zürich an der Strukturaufklärung von Pterinen, mit denen ich mich für meine Dissertation vorher beschäftigt hatte.

1959 setzte ich das Medizin-Studium in Berlin fort und legte im Winter-Semester 1962/63 das Staatsexamen ab.

